

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Die venöse Rückstromgeschwindigkeit
im Bein und Becken unter Einfluß von
Venoruton^R, Venostasin^R
und Dihydergot^R

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Gertrud Stahl
aus Eschenbach

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Die venöse Rückstromgeschwindigkeit
im Bein und Becken unter Einfluß von
Venoruton^R, Venostasin^R
und Dihydergot^R

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Gertrud Stahl
aus Eschenbach

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen - Nürnberg



Dekan: Professor Dr. E. Rügheimer

Referent: Priv.-Doz. Dr. E. Mühe

Korreferent: Prof. Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 03. März 1975

Herrn Dr. Mühe danke ich für die
Überlassung des Themas und für
die freundliche Unterstützung bis
zur Fertigstellung der Arbeit

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhalt

I.	Einleitung	Seite	1
II.	Eigene Untersuchungen	Seite	3
	Methode	Seite	3
	Chemie und pharmakologische Wirkungen der Medikamente Venoruton ^R , Venostasin ^R und Dihydergot ^R	Seite	6
	Patientengut	Seite	10
III.	Ergebnisse	Seite	12
IV.	Diskussion	Seite	19
V.	Zusammenfassung	Seite	26
VI.	Literatur	Seite	28

I. EINLEITUNG

Die Blutstromverlangsamung ist für die Pathogenese der Thrombose von umfassender Bedeutung, sie nimmt eine zentrale Stellung ein. Die Hypozirkulation ist gleichbedeutend mit potentieller Hyperkoagulämie. (14)

Nach operativen Eingriffen, ganz allgemein bei Immobilisation, erfolgt im Bereich der unteren Extremität eine Verlangsamung der venösen Blutströmung. Nach neueren Untersuchungen muß man bereits in den ersten Stunden konsequenter Ruhigstellung mit einer Beeinträchtigung des venösen Rücktransportes rechnen. (14, 17, 18, 19)

Mühe vertritt infolge seiner Beobachtungen die Auffassung, daß die venöse Stase viel mehr als alle Veränderungen an der Venenwand oder Gerinnungsanomalien an der Entstehung der Venenthrombosen beteiligt sind. (16, 17, 18, 19)

Demzufolge muß im Rahmen einer Thromboembolieprophylaxe besonders die Strömungsverlangsamung bekämpft werden.

Es erhebt sich somit die Frage, wie der Gefahr einer Thrombose und einer Embolie bei bettlägerigen Patienten vorgebeugt werden kann.

In unserer Arbeit wird untersucht, inwieweit die venöse Rückstromgeschwindigkeit von drei gefäßaktiven Medikamenten, nämlich Venoruton^R (= Hydroxyäthylrutosidea), Venostasine^R (= Rosskastanienextrakt) und Dihydroergot^R (= Dihydroergotamin) beeinflusst wird.

II. Eigene Untersuchungen

Um die Wirkung venentonisierender Pharmaka zu objektivieren, haben wir den Einfluß der drei Medikamente Venoruton^R, Venostasin^R und Dihydergot^R auf den venösen Rückstrom an einem Kollektiv von 30 Probanden beiderlei Geschlechts untersucht.

Methode

In unserer Arbeit wurde der venöse Rückstrom unter Verwendung einer radioaktiven Substanz gemessen. Wir entschieden uns für eine Methode, die eine direkte Messung des Blutabflusses gestattet. Unsere Messungen wurden mit dem Siemens Nucleopan 2K durchgeführt. Das Prinzip der Messungsart besteht darin, daß in eine Vene des Arcus venosus dorsalis pedis ¹³³Xenon injiziert und dessen Ankunftszeiten über der Leiste und der Vena cava inferior gemessen wird. (21)

Die Untersuchung des auf dem Rücken liegenden Patienten wird unter optimalen Ruhebedingungen durchgeführt. Denn

zu Beginn der Versuchsreihe wurden die venösen Rückstromgeschwindigkeiten in den Beinen im Ruhezustand am pharmakologisch unbeeinflussten Kreislauf gemessen, um die Ausgangswerte zu ermitteln. Dazu wurde dem Patienten ein Säuglingsperfusionssystem in eine Vene des Arcus dorsalis superficialis pedis gebracht. Die durch Klebestreifen über dem Fußrücken fixierte Kanüle wurde über die Dauer der sechs Messungen in der Vene belassen.

Unseren Messungen stand ein Nucleopan 2K (Siemens Reiniger) mit zwei Detektoren zur Verfügung. Diese Meßköpfe wurden an zwei Meßpunkten auf den Patienten gesetzt. Als Meßpunkt 1 wählten wir die Kreuzungsstelle zwischen Vena femoralis und Leistenband, als Meßpunkt 2 nahmen wir die Stelle zwischen Nabel und Processus xiphoideus. Die Entfernung zwischen Einstichstelle und Leiste bezeichneten wir als Strecke E-L, die Strecke Leiste - Vena cava inferior kürzten wir mit L-VC ab. Die Summe beider Entfernungen ergab die Strecke Einstichstelle - Vena cava inferior, abgekürzt E-VC.

Am Anfang jeder Messung wurden die Meßköpfe auf die Meßpunkte 1 und 2 gesetzt und nach der Injektion des $^{133}\text{Xenon}$ der Kurvenanstieg abgewartet. Anschließend wurde mit physiologischer Kochsalzlösung nachgespült. Auf diese Weise wurde mittels dreier Messungen die venöse Rückstromgeschwindigkeit in der Ruhelage bestimmt.

Nachdem die Ausgangswerte ermittelt waren, untersuchten wir die pharmakodynamische Beeinflussung des venösen Rückflusses. Die Patienten erhielten intravenös in eine Armvene 500 mg Venoruton^R oder 150 mg Venostasin^R, beziehungsweise 2 mg Dihydergot^R. Danach wurde 15 Minuten gewartet, bis die Wirkung des Arzneimittels eintrat. Anschließend wurden erneut drei Messungen durchgeführt. Nach jeder Messung wurde mit physiologischer Kochsalzlösung nachgespült.

Berechnung der individuellen venösen Strömungsgeschwindigkeiten

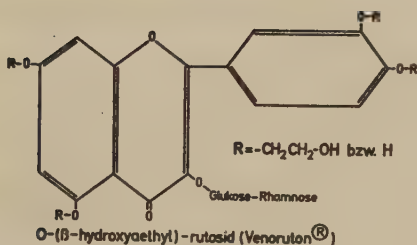
Die venöse Rückstromgeschwindigkeit $v = \frac{\text{Weg}}{\text{Zeit}}$ ergab sich aus dem Quotienten der Wegstrecke in cm und der errechneten Strömungszeit des Blutes in sec. Als Weg nahmen wir die Strecke von der Einstichstelle bis zur Leiste, sowie von der Leiste bis zur Vena cava inferior; diese Strecken wurden bei jedem Patienten mit einem Maßband festgehalten. Die venöse Strömungszeit wurde mit Hilfe des Siemens Nucleopan 2K festgestellt. Dieser zeichnet mit seinen Szintillationszählern die Impulsdichte auf einen Papierstreifen. Der Injektionszeitpunkt des Radioisotops wurde durch eine Markierungszacke festgehalten. Die sich ergebende Strecke (cm) vom Start bis

zum Kurvenanstieg, multipliziert mit 3,75, ergab uns die Zeit, die das Radioisotop $^{133}\text{Xenon}$ im venösen Rückstrom floß, bis es von einem Detektor erfaßt wurde. (22)

Chemie und pharmakologische Wirkungen der Medikamente
Venoruton^R, Venostasin^R und Dihydergot^R-----

Nachdem wir die venöse Rückstromgeschwindigkeit am pharmakologisch unbeeinflussten Kreislauf ermittelt hatten, wurden im Hinblick auf ihre pharmakodynamische Wirkungsweise in unserer Arbeit drei Medikamente geprüft. Es handelte sich um die Pharmaka Venoruton^R, Venostasin^R und Dihydergot^R.

Venoruton (Hydroxyaethylrutosidea = HR) der Firma ZYMA - BLAES AG, München ist ein Derivat des Rutins, das als besonders wirksamer Stoff in den Vitamin-P-Substanzen enthalten ist. 1943 hat Sevin nachgewiesen, daß das Rutin, das zu den Flavonolen gehört, eine besonders starke Vitamin P-Wirkung besitzt. Da aber Rutin kaum wasserlöslich ist, konnte es erst nach Entwicklung des vom Körper verwertbaren Hydroxyaethylrutosidea therapeutisch genutzt werden. (2) Dieses Flavonol-Glykosid, das durch Hydroxylierung von Rutin gewonnen wird, hat folgende Strukturformel:



Der Wirkungsmechanismus von Venoruton^R ist noch nicht geklärt. (29) Sein Wirkstoff Hydroxyäthylrutosidea entfaltet einen spezifischen Schutzeffekt im Bereich der kleinsten Gefäße. Er setzt die krankhaft gesteigerte Durchlässigkeit der Zellmembran herab, erhöht die Widerstandsfähigkeit von Kapillaren und Venolen, verbessert die Blutzirkulation und die Gewebsernährung. (7) Als weitere Wirkungen wären noch Verbesserung von Herzfähigkeit und Kreislauf, Steigerung der Diurese, Senkung der Milchsäure im Blut und Herabsetzung der Blutungszeit (ohne Beeinflussung der Gerinnungszeit) zu nennen. Venoruton^R zeigt keine toxischen Nebenwirkungen, nur bei oraler Aufnahme hoher Dosen kann es gelegentlich zu leichten Unverträglichkeitserscheinungen, wie Übelkeit und Brechreiz kommen. Als gefäßdichtendes Mittel wird es bei chronischer Veneninsuffizienz mit hartnäckigen Ödemen und Schwangerschaftsvarizen verwendet. (2, 10)

Wegen seiner bekannten hämodynamischen Wirksamkeit wurde auch der Vitamin B₁-haltige Roßkastanienextrakt Venostasin^R der Firma Klinge, München in unsere Untersuchungen einbezogen.

Roßkastanienpräparate verdanken ihre Wirksamkeit in erster Linie den aus reifen Samen (Kastanien) extrahierten Saponin- und Flavonylglykosiden. Die Analyse dieser Glykoside liefert daher die wichtigsten Kriterien für die Beurteilung von Roßkastanienextrakten, weiteren Aufschluß über ihre Beschaffenheit können auch die in den Samenextrakten nachweisbaren Polysaccharide geben. (27) Zur Prophylaxe und Therapie venöser Zirkulationsstörungen wird Extrakt aus dem Samen der Roßkastanien seit Jahrzehnten in großem Umfang verwendet. Trotz der zahlreich aufgestellten Theorien ist die Wirkungsweise dieses Stoffes noch nicht eindeutig identifiziert. (20) Scheele und Matis haben mit Hilfe des Decholintestes gefunden, daß durch Gaben von Venostasin^R die Kreislaufzeit erheblich verkürzt wird. (3) Nach L. Kronberger und J. Göllles sind die Inhaltsstoffe der Roßkastanienextrakte, vor allem Aescin, durch eine Herabsetzung der Gefäßpermeabilität und durch eine Steigerung des venösen Rückflusses auf der Basis einer Venenwandtonisierung in der Lage, an zwei Punkten der Virchow'schen Trias einzugreifen. (1, 11, 30) Ein wesentlicher Vorteil dieser Stoffe ist es, daß keine direkte Beeinflussung der plasmatischen Gerinnungsfaktoren nachgewiesen werden kann. Venostasin ist gut verträglich. (11)

Schließlich haben wir auch untersucht, ob eine medikamentöse Rückflußförderung mit dem Medikament Dihydergot^R der Firma Sandoz AG, Nürnberg möglich ist.

Bei Dihydergot^R handelt es sich um ein halbsynthetisches Derivat der Mutterkornalkaloide, ein methansulfonsaures Dihydroergotamin, das durch Hydrierung einer Doppelbindung im Lysergsäureanteil des Ergotamins gewonnen wird. Dieses Präparat, von Stoll und Hoffmann (29) erstmals gewonnen und von Rothlin und Brügger (25) in seiner pharmakologischen Wirksamkeit überprüft, erhielt durch Absättigung der leicht hydrierbaren Doppelbindung neue Eigenschaften. Es war weniger toxisch, hatte keine Wirkung auf den Uterus und behielt seine neurovegetative Wirksamkeit. (23)

Dihydergot hat am Kreislaufsystem völlig verschiedene pharmakodynamische Angriffspunkte. Es wirkt einerseits sympathikoadrenolytisch und dämpft zentral pressosensible Kreislaufreflexe, andererseits tonisiert es deutlich die peripheren Gefäße, vor allem auch die venösen, durch seinen Angriffspunkt an der glatten Muskulatur der Gefäße. (8) Phlebographische Untersuchungen erbrachten den Nachweis einer Tonisierung des venösen Gefäßsystems durch Dihydergot^R. Nach i.v. Applikation von Dihydergot^R werden die Durchmesser der tiefen Unterschenkelvenen kleiner. Gleichzeitig tritt eine Reduktion der Zahl der perfundierten oberflächlichen Venen und Muskelvenen ein, so daß die Kapazität des venösen Systems der unteren Extre-

mität abnimmt. (4, 24). Die Verträglichkeit war durchwegs gut.

Patientengut

Die medikamentöse Rückflußförderung haben wir bei 30 nicht ausgewählten Patienten beiderlei Geschlechts der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen untersucht. Die Verabreichungsdosis der einzelnen Medikamente betrug bei Venoruton^R 500 mg, bei Venostasin^R 150 mg und bei Dihydergot^R 2 mg.

Es handelte sich durchwegs um Patienten der Thorax- und Bauchstationen. Bei den Versuchspersonen bestand kein Anhalt für eine arterielle oder venöse Zirkulationsstörung. Bei den 30 Patienten (19 Männer, 11 Frauen) im Alter von 20 bis 75 Jahren wurden alle Messungen praeoperativ vorgenommen. Unsere Patienten setzten sich aus 4 chirurgischen Indikationsgruppen zusammen: Verdauungsorgane 22 (5 Darm, 7 Gallenblasen, 9 Magen, 1 Papillenstenose), Respirationsorgane 3, Schilddrüse 4, eine Schenkelhernie.

Unsere Untersuchungen haben wir an 3 verschiedenen Patientengruppen vorgenommen. Bei 10 Probanden (5 Frauen, 5 Männer) haben wir die venöse Rückstromgeschwindigkeit vor und nach der Verabreichung von Venoruton^R, bei 10

Patienten (3 Frauen, 7 Männer) in Abhängigkeit von Venostasin^R und bei 10 Patienten (3 Frauen, 7 Männer) unter Einfluß von Dihydergot^R gemessen.

Wir haben zunächst die venöse Rückstromgeschwindigkeit bei allen 30 Patienten in der Ruhelage bestimmt aus dem Mittelwert von drei Einzelmessungen im Abstand von 10 Minuten. Dann haben wir das zu testende Medikament in eine Armvene injiziert, nach 15, 20 und 25 Minuten wieder gemessen und daraus erneut einen Mittelwert nach Verabreichung des Medikamentes berechnet.

III. Ergebnisse

Wir haben insgesamt an 30 Patienten unsere Messungen durchgeführt. Die Werte am pharmakologisch unbeeinflussten Kreislauf haben wir mit denen nach Applikation der drei zu testenden Medikamente verglichen.

1. Bei 10 Probanden haben wir die venöse Rückstromgeschwindigkeit ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$) vor und nach Applikation von Venoruton^R untersucht. Die Durchschnittsgeschwindigkeit in der Ruhelage von der Einstichstelle (E) bis zur Leiste (L) betrug im Mittel gemessen aus 3 Messungen 6,85 ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$), von der Leiste (L) bis zur Vena cava inferior (VC) 5,31 ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$), von der Einstichstelle (E) bis zur Vena cava inferior war sie 5,98 ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$). (Tab. 1)

Venöse Rückstromge- schwindigkeit ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$) vor Applikation im Mittel aus 3 Messungen	Venöse Rückstromge- schwindigkeit ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$) nach Applikation im Mittel aus 3 Messungen
---	--

Fortl.
Nr. d.

Pat.	E - L	L - VC	E - VC	E - L	L - VC	E - VC
1	6,47	3,34	5,31	9,21	10,02	9,43
2	8,11	4,90	6,93	13,68	10,75	11,78
3	6,19	6,41	6,24	15,85	7,95	9,92
4	12,90	6,06	10,04	19,16	7,10	12,68
5	5,40	6,30	5,63	8,70	6,90	7,12
6	4,25	7,28	4,64	7,72	6,16	7,31
7	3,32	3,04	3,25	3,44	3,42	3,43
8	3,15	5,29	3,51	5,26	4,25	4,96
9	7,02	4,50	6,14	9,04	4,59	6,25
10	11,69	6,00	8,15	14,87	6,66	9,63

Durch-
schnitt

6,85	5,31	5,98	10,69	6,78	8,25
($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)	($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)	($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)	($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)	($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)	($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)
100 %	100 %	100 %	150 %	128 %	138 %

Tab. 1: Die venöse Rückstromgeschwindigkeit ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)
vor und nach Applikation von Venoruton^R

E - L = Strecke Einstichstelle - Leiste
 L - VC = Strecke Leiste - Vena cava inferior
 E - VC = Strecke Einstichstelle - Vena cava inferior

Dagegen betrug die Durchschnittsgeschwindigkeit nach Medikation von Venoruton^R von der Einstichstelle (E) bis zur Leiste (L) 10,69 ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$), von der Leiste (L) bis zur Vena cava inferior (VC) 6,78 ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$), von der Einstichstelle (E) bis zur Vena cava inferior (VC) 8,25 ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$). (Tab. 1)

Die Steigerung der venösen Durchschnittsgeschwindigkeit nach Injektion von Venoruton^R beträgt, in Prozent ausgedrückt, von der Einstichstelle (E) bis zur Leiste (L) 150 %, von der Leiste (L) bis zur Vena cava inferior (VC) 128 %, sowie von der Einstichstelle (E) bis zur Vena cava inferior (VC) 138 %. (Tab. 1)

2. Bei weiteren 10 Patienten haben wir die venöse Rückstromgeschwindigkeit ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$) vor und nach Applikation von Venostasin^R untersucht. Die Durchschnittsgeschwindigkeit betrug bei diesen Probanden in der Ruhelage von der Einstichstelle (E) bis zur Leiste (L) 4,13 ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$), von der Leiste (L) bis zur Vena cava inferior (VC) 3,92 ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$), sowie von der Einstichstelle (E) bis zur Vena cava inferior (VC) 4,00 ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$). Tab. 2)

Venöse Rückstromge- schwindigkeit ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$) vor Applikation im Mittel aus 3 Messungen	Venöse Rückstromge- schwindigkeit ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$) nach Applikation im Mittel aus 3 Messungen
---	--

Fortl.

Nr. d.

Pat.	E - L	L - VC	E - VC	E - L	L - VC	E - VC
1	8,82	4,25	7,50	13,20	5,67	11,06
2	3,70	4,58	3,87	4,19	4,19	4,19
3	5,27	6,79	5,58	8,19	5,85	7,43
4	2,12	1,88	2,05	5,78	4,35	5,28
5	6,39	5,06	5,95	8,81	7,74	8,48
6	2,91	1,47	2,31	4,73	2,90	4,04
7	6,57	7,98	6,93	7,76	3,32	5,56
8	2,62	3,12	2,74	4,45	3,74	4,23
9	1,28	1,28	1,28	1,62	1,42	1,56
10	1,66	2,76	1,82	5,56	2,82	4,50

Durch-
schnitt

4,13	3,92	4,00	6,43	4,20	5,63
($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)	($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)	($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)	($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)	($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)	($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)
100 %	100 %	100 %	156 %	108 %	140 %

Tab. 2: Die venöse Rückstromgeschwindigkeit ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)
vor und nach Applikation von Venostasin^R

E - L = Strecke Einstichstelle - Leiste

L - VC = Strecke Leiste - Vena cava inferior

E - VC = Strecke Einstichstelle - Vena cava inferior

Dagegen erhöhte sich die Durchschnittsgeschwindigkeit nach Medikation von Venostasin^R von der Einstichstelle (E) bis zur Leiste (L) auf $6,43 \left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$, von der Leiste (L) zur Vena cava inferior (VC) auf $4,20 \left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$, sowie von der Einstichstelle (E) zur Vena cava inferior (VC) auf $5,63 \left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$. (Tab. 2)

Diese Steigerung der venösen Durchschnittsgeschwindigkeit nach Injektion von Venostasin^R beträgt, in Prozent ausgedrückt, von der Einstichstelle (E) bis zur Leiste (L) 156 %, von der Leiste (L) bis zur Vena cava inferior (VC) 108 %, von der Einstichstelle (E) bis zur Vena cava inferior (VC) 140 %. (Tab . 2)

3. Bei weiteren 10 Probanden haben wir die venöse Rückstromgeschwindigkeit $\left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$ vor und nach Applikation von Dihydergot^R untersucht. Die Durchschnittsgeschwindigkeit der Ruhedurchblutung betrug bei diesen Patienten von der Einstichstelle (E) bis zur Leiste (L) $3,69 \left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$, von der Leiste (L) bis zur Vena cava inferior (VC) $3,58 \left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$, von der Einstichstelle (E) bis zur Vena cava inferior (VC) $3,62 \left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$. (Tab. 3)

Venöse Rückstromge- schwindigkeit ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$) vor Applikation im Mittel aus 3 Messungen	Venöse Rückstromge- schwindigkeit ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$) nach Applikation im Mittel aus 3 Messungen
---	--

Fortl.

Nr. d.

Pat.	E - L	L - VC	E - VC	E - L	L - VC	E - VC
1	5,65	2,18	4,02	9,58	10,30	10,10
2	2,55	2,69	2,58	3,88	3,65	3,63
3	4,18	6,69	4,67	7,05	7,55	7,37
4	2,18	2,00	2,38	5,66	6,80	6,33
5	5,76	4,50	5,36	12,26	5,81	7,47
6	1,53	1,70	1,91	3,36	3,67	3,44
7	4,08	3,85	4,00	7,91	3,69	4,03
8	2,43	2,83	2,53	7,51	7,80	7,73
9	5,67	4,22	5,24	10,00	7,48	8,07
10	2,91	5,14	3,48	14,27	9,65	10,69

Durch-
schnitt

3,69	3,58	3,62	7,15	6,54	6,85
($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)	($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)	($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)	($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)	($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)	($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)
100 %	100 %	100 %	193 %	183 %	189 %

Tab. 3: Die venöse Rückstromgeschwindigkeit ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)
 vor und nach Applikation von Dihydergot^R

E - L = Strecke Einstichstelle - Leiste

L - VC = Strecke Leiste - Vena cava inferior

E - VC = Strecke Einstichstelle - Vena cava inferior

Hier ergab sich eine Steigerung der venösen Durchschnittsgeschwindigkeit, bedingt durch die Injektion von Dihydergot^R von der Einstichstelle (E) bis zur Leiste (L) auf 7,15 ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$), von der Leiste (L) bis zur Vena cava inferior (VC) auf 6,54 ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$), von der Einstichstelle (E) bis zur Vena cava inferior (VC) auf 6,85 ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$). (Tab. 3)

Die prozentuale Erhöhung der Steigerung der venösen Durchschnittsgeschwindigkeit betrug von der Einstichstelle (E) bis zur Leiste (L) 193 %, von der Leiste (L) bis zur Vena cava inferior (VC) 183 %, sowie von der Einstichstelle (E) bis zur Vena cava inferior (VC) 189 %. (Tab. 3)

IV. Diskussion

In unserer Arbeit soll die Frage geklärt werden, inwieweit der Gefahr einer Thrombose bei bettlägerigen Patienten medikamentös vorgebeugt werden kann. Die Wirkung der Pharmaka Venoruton^R, Venostasin^R und Dihydergot^R auf den venösen Rückstrom wurde vergleichend erforscht. Dazu haben wir 30 Patienten der chirurgischen Universitätsklinik Erlangen untersucht.

Es wurde in der Ruhelage vor Injektion des Medikamentes Venoruton^R von der Einstichstelle (E) bis zur Leiste (L) eine venöse Durchschnittsgeschwindigkeit von $6,85 \left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$ gemessen, von der Leiste (L) bis zur Vena cava inferior (VC) $5,31 \left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$, von der Einstichstelle (E) bis zur Vena cava inferior (VC) von $5,98 \left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$. Nach Injektion von Venoruton^R stieg die venöse Durchschnittsgeschwindigkeit von der Einstichstelle (E) bis zur Leiste (L) auf $10,69 \left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$, von der Leiste (L) bis zur Vena cava inferior (VC) auf $6,78 \left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$, sowie von der Einstichstelle (E) bis zur Vena cava inferior (VC) auf $8,25 \left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$. Prozentual ausgedrückt beträgt die Steigerung des venösen Rückstroms von der Einstichstelle (E) bis zur Leiste (L) 150 %, von der Leiste (L) bis zur Vena cava inferior (VC) 128 %, von der Einstichstelle (E) bis zur Vena cava inferior (VC) 138 %.

(Tab. 1)

Vor Applikation des Medikamentes Venostasin^R betrug die venöse Durchschnittsgeschwindigkeit von der Einstichstelle (E) bis zur Leiste (L) $4,13 \left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$, von der Leiste (L) bis zur Vena cava inferior (VC) $3,92 \left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$, von der Einstichstelle (E) bis zur Vena cava inferior (VC) $4,00 \left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$. Nach Injektion von Venostasin^R ergab sich eine Steigerung von der Einstichstelle (E) bis zur Leiste (L) auf $6,43 \left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$, von der Leiste (L) bis zur Vena cava inferior (VC) auf $4,20 \left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$, sowie von der Einstichstelle (E) bis zur Vena cava inferior (VC) auf $5,63 \left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$. Prozentual ausgedrückt ist die Steigerung der venösen Durchschnittsgeschwindigkeit von der Einstichstelle (E) bis zur Leiste (L) 156 %, von der Leiste (L) bis zur Vena cava inferior (VC) 108 %, von der Einstichstelle (E) bis zur Vena cava inferior (VC) 140 %.

Bei der dritten Patientengruppe betrug die venöse Durchschnittsgeschwindigkeit vor Testung des Pharmakons Dihydergot^R von der Einstichstelle (E) bis zur Leiste (L) $3,69 \left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$, von der Leiste (L) bis zur Vena cava inferior (VC) $3,58 \left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$, von der Einstichstelle (E) bis zur Vena cava inferior (VC) $3,62 \left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$. Nach Injektion von Dihydergot^R wurde eine Erhöhung von der Einstichstelle (E) bis zur Leiste (L) auf $7,15 \left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$ erzielt, von der Leiste (L) bis zur Vena cava inferior (VC) auf $6,54 \left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$, sowie von der Einstichstelle (E) bis zur Vena cava inferior (VC) auf $6,85 \left(\frac{\text{cm}}{\text{sec}}\right)$.

Diese Steigerung beträgt von der Einstichstelle (E) bis zur Leiste (L) 193 %, von der Leiste (L) bis zur Vena cava inferior (VC) 183 % und von der Einstichstelle (E) bis zur Vena cava inferior (VC) 189 %.

(Tab. 3)

Unsere Messungen vor und nach intravenöser Injektion von Venoruton^R, Venostasin^R und Dihydergot^R ergaben in jedem Fall einen deutlichen Anstieg der venösen Rückflußgeschwindigkeit. Ein Vergleich der drei Medikamente ergab, daß die Steigerung des venösen Rückflusses am deutlichsten während der Dihydergot^R-Wirkung war. (Tab. 4)

Venöse Rückstromgeschwindigkeit ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$) in
der Ruhelage vor Applikation von:

	E - L		L - VC		E - VC	
	($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)	%	($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)	%	($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)	%
Venoruton ^R	6,85	100	5,31	100	5,98	100
Venostasin ^R	4,13	100	3,92	100	4,00	100
Dihydergot ^R	3,69	100	3,58	100	3,62	100

Venöse Rückstromgeschwindigkeit ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)
nach Applikation von:

	E - L		L - VC		E - VC	
	($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)	%	($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)	%	($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$)	%
Venoruton ^R	10,69	150	6,78	128	8,25	138
Venostasin ^R	6,43	156	4,20	108	5,63	140
Dihydergot ^R	7,15	193	6,54	183	6,85	189

Tab. 4: Die Durchschnittswerte der venösen Rückstromgeschwindigkeit ($\frac{\text{cm}}{\text{sec}}$) und die Prozentzahlen der Steigerung der venösen Rückstromgeschwindigkeit vor und nach Applikation von Venoruton^R, Venostasin^R und Dihydergot^R

E - L = Strecke Einstichstelle - Leiste
L - VC = Strecke Leiste - Vena cava inferior
E - VC = Strecke Einstichstelle - Vena cava inferior

Wenn auch die Zahl der Fälle für eine statistische Auswertung zu gering ist, weist die jedesmal beobachtete Beschleunigung auf eine rückflußfördernde Wirkung der drei untersuchten Medikamente hin.

Unsere Ergebnisse stimmen mit denen anderer Autoren überein. Scheele und Matis haben als erste nach intravenöser Vorbehandlung mit Roßkastanienextrakt eine Steigerung des Venentonus gemessen. (3) In gleicher Richtung gehen die Versuche von Sartori (20), sowie von Lang, der mit Hilfe von ^{131}NaJ eine Steigerung des venösen Rückflusses nachgewiesen hat. (12) Auch im Tierversuch konnte die venöse Tonussteigerung durch Roßkastanienextrakt beobachtet werden. (1)

Über Thromboembolie-Prophylaxe mit Venoruton^R berichtet Moorthi. (15) Lindner und Pfister haben ebenfalls eine eindeutige Verbesserung des venösen Rückstroms nach Verabfolgung von Venoruton^R ermittelt. (6) Auch Gerlach hält Venoruton^R für indiziert zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen. (5) Klemm (9) hat in zahlreichen Arbeiten, ebenso wie Brandstätter (2), mit der ^{133}Xe -Clearance-Untersuchung die periphere Muskeldurchblutung gemessen und dabei zeigen können, daß Hydroxyäthylrutosidea die periphere Durchblutung nachweislich verbessert.

Lange und Echt haben das Verhalten des peripheren Venentonus nach Gabe von 0,5 mg Dihydergot^R untersucht. Es kam zu einer sehr starken Erhöhung des peripheren Venentonus auf 250 % des Vorwertes.

(13) Phlebographische Untersuchungen von R. Felix und B. Louven erbrachten ebenfalls den Nachweis einer Tonisierung des venösen Gefäßsystems durch Dihydergot^R. (4)

Die alleinige Prophylaxe der Thromboembolie mit physikalischen Maßnahmen (frühzeitige Mobilisation, aktives und passives Muskeltraining, Hochlagerung und Kompressionsverbände der Beine, Bettpedaltreten) vermag das Risiko zu senken. Das hohe Alter vieler Patienten, die Art des operativen Eingriffes und hypotone Kreislaufregulationsstörungen in der postoperativen Phase verhindern jedoch oft die Anwendung der wirksamsten dieser Methoden. (26) Für diese Fälle ist eine medikamentöse Förderung des venösen Rückstromes aus der unteren Extremität häufig die einzige Möglichkeit, die Kreislaufsituation in diesem Bereich zu verbessern. (14)

Die Vorzüge der Thromboseprophylaxe mit den getesteten Medikamenten lassen sich wie folgt begründen:

1. Kontrollen der Gerinnungswerte - wie bei der Behandlung mit Antikoagulantien - sind überflüssig, womit aufwendige Laboratoriumskontrollen entfallen.

2. Der Einsatz der getesteten Präparate kennt auch bei über 70-jährigen keine Kontraindikationen.
3. Diese Medikamente können ohne weiteres bei Eingriffen appliziert werden, bei denen sich die Anwendung von Gerinnungshemmern verbietet, z.B. bei Prostata- und Blasenoperationen. (26)

Ein Problem bei unseren Messungen war der Kreislaufzustand des Patienten, der durch die verschiedensten Faktoren gewissen Schwankungen unterworfen ist. Die körperliche Belastung unmittelbar vor der Messung kann sehr unterschiedlich sein und entspricht meist kaum einer ruhigen Entspannung. Die ungewohnte Umgebung und die Angst vor eventuellen Schmerzen, die die Untersuchung mit sich bringen könnte, beeinflussen das Vegetativum. Diesem Störfaktor versucht man dadurch einigermaßen zu begegnen, daß man den Patienten etwa 20 Minuten ruhig liegen läßt und erklärt, was bevorsteht.

Die Verträglichkeit der getesteten Medikamente war gut, lediglich in einem der 10 Fälle war nach der i.v. Dihydergot^R-Gabe vom Patienten eine leichte Benommenheit registriert worden. Nennenswerte Blutdruck- und Pulsfrequenzänderungen kamen nicht vor.

V. Zusammenfassung

Bei der Thrombogenese spielt die Verlangsamung der Strömungszeit eine wesentliche Rolle.

Eine Thromboembolieprophylaxe mit einem der drei getesteten Präparate, besonders mit Dihydergot^R, scheint daher empfehlenswert und ist, zumal Kontraindikationen fehlen und Laborkontrollen fortfallen, der Antikoagulantientherapie vorzuziehen.

Wie unsere Untersuchungen vor und nach Applikation des Medikamentes Venoruton^R zeigen, bringt es eine Steigerung der venösen Rückstromgeschwindigkeit vom Fußrücken bis zur Leiste auf 150 %, von der Leiste bis zur Vena cava inferior auf 128 %, sowie von der Einstichstelle bis zur Vena cava inferior auf 138 %.

Vor und nach Injektion von Venostasin^R ergaben die Messungen eine Steigerung der venösen Rückstromgeschwindigkeit von der Einstichstelle bis zur Leiste von 156 %, von der Leiste bis zur Vena cava inferior von 108 %, von der Einstichstelle bis zur Vena cava inferior von 140 %.

Die Erhöhung des venösen Rückstromes nach Applikation von Dihydergot^R war von der Einstichstelle bis zur

Leiste 193 %, von der Leiste bis zur Vena cava inferior 183 %, sowie von der Einstichstelle bis zur Vena cava inferior 189 %.

Unsere vergleichenden Untersuchungen haben somit gezeigt, daß sich die getesteten Pharmaka Venoruton^R, Venostasin^R und Dihydergot^R zur medikamentösen Thromboembolieprophylaxe eignen, insofern als sie die venösen Rückstromgeschwindigkeiten in den Beinen erhöhen.

VI. Literaturverzeichnis

- 1 Barbey, K.
 Brecht, K. : Venentonus, Venenkapazität und
 ihre Messung.
 Med. Welt 16: 727 (1965)

- 2 Brandstätter, H.-G. : Muskeldurchblutungsmessungen
 an den unteren Extremitäten
 bei Patientinnen mit bestrahl-
 ten Uteruskarzinomen mit Hilfe
 der ^{133}Xe -Clearance-Methode
 vor und nach Therapie mit
 Venoruton 300
 Diss. München 1969

- 3 Ehlert, H. : Zur Thrombo- Embolie-Prophylaxe
 Sonderdruck aus Leistungen und
 Ergebnisse der neuzeitlichen
 Chirurgie
 Stuttgart 1958

- 4 Felix, R.
 Louven, B. : Zur Vasoaktivität von Dihydro-
 ergotamin
 Phlebographische Untersuchungen
 Fortsch. Med. 90: 757 (1972)

- 5 Gerlach, E. : Venoruton P4 in der Frauenheil-
 kunde
 Med. Klinik 61: 1463 (1966)

- 6 Heynen, U. : Faktor P-Zyma hemmt die erhöhte
 Kapillarpermeabilität
 Ztschr. Allg. med. 45: 1052
 (1969)

- 7 Heynen, U. : Zum Spektrum eines Flavonoids
 Ztschr. Allg. med 48: 1055
 (1972)

- 8 Husmann, F. : Sympathikomimetika oder vaso-
tonisierende Sympathikolytika
zur Therapie des Orthostase-
syndroms
Med. Klinik 61: 379 (1966)
- 9 Kärcher, K.-H. : Die Wirkung von die Strahlen-
reaktion dämpfenden Antiphlo-
gistica
Sonderdruck aus Aktuelle Pro-
bleme der klinischen Strahlen-
biologie
Heidelberg 1970
- 10 Kappert, A. : Klinische Untersuchungen über
die Schwangerschaftsvarikose.
Zbl. Phleb. 8: 81 (1969)
- 11 Kronberger, L.
Gölles, J. : Zur Thromboseprophylaxe mit
Roßkastanienextrakt
Med. Klinik 64: 1207 (1969)
- 12 Lang, N. : Diagnose venöser Rückflußstö-
rungen mit Radiojod-Gewebs-
clearance.
Radioaktive Isotope in Klinik
und Forschung 3: 323 (1958)
- 13 Lange, L.
Echt, M. : Vergleichende Untersuchungen
über venentonisierende Pharmaka
Fortschr. Med. 90: 1161 (1972)
- 14 Matis, P.
Pauschinger, P.
Fischer, H. : Bedeutung und Bekämpfung der
postoperativen Zirkulations-
verlangsamung in der unteren
Extremität
Med. Welt 24: 349 (1973)

- 15 Moorthi, K. : Prä- und postoperative Behandlung mit Venoruton injectabile
Zeitschrift für Therapie 8:
364 (1970)
- 16 Mühe, E. : Diagnose venöser Abflußstörungen mit radioaktiven Isotopen.
XV Internat. Kongreß der Deutschen Ges.f. Phlebologie und Proktologie
Augsburg, 19.-21. Okt. 1972
- 17 Mühe, E. : Postoperative Thromboseprophylaxe durch Erhöhung der venösen Strömungsgeschwindigkeiten.
Klinische und experimentelle Studie
Habilitationsschrift, Universität Erlangen 1973
- 18 Mühe, E. : Die Wirkung von elastischen Verbänden auf die venösen Strömungsgeschwindigkeiten in der postoperativen Thromboseprophylaxe.
Der Krankenhausarzt 47: 265 (1974)
- 19 Mühe, E. : Verbesserung der Thromboseprophylaxe in der Chirurgie.
15. Tagung der Österreich. Ges. f. Chirurgie, Linz, 5.-9. Juni 1974
- 20 Nehring, U. : Zum Nachweis der Wirksamkeit von Roßkastanienextrakt auf den Venen-tonus nach oraler Applikation
Med. Welt 17: 1662 (1966)
- 21 Pfister, R. .
Alpers, R. : Prüfung der therapeutischen Wirksamkeit gefäßaktiver Stoffe mit der radioaktiven Gewebsclearance
Zbl. Phleb. 7: 93 (1968)

- 22 Plössner, W. : Die venösen Strömungsgeschwindigkeiten im Bein und Becken mit und ohne elastische Kompressionsstrümpfe im Liegen, Stehen und Bettpedaltreten
Diss. Erlangen 1973
- 23 Reckel, K. : Zur Behandlung pharmakogen bedingter orthostatischer Kreislaufdysregulationen
Therapie der Gegenwart 109: 694 (1970)
- 24 Rieckert, H.
Pauschinger, P. : Die Beeinflussung des peripheren Venentonus durch Dihydergot
Ärztl. Forschung 21: 99 (1967)
- 25 Rothlin, E. : Zur Pharmakologie des Sympathikolytikums Dihydroergotamin
DHE 45.
Schweiz. med. Wschr. 76: 1054 (1946)
- 26 Schwalbe, E.
Fauner, A. : Vergleichende Betrachtung einer Thromboembolieprophylaxe mit Panthesin-Hydergin
Med. Monatsschrift 25: 185 (1971)
- 27 Steinke, G. : Beitrag zur vergleichenden pharmazeutischen Beurteilung Roßkastanienextrakte enthaltender Arzneimittel
Deutsche Apotheker-Zeitung 102: 889 (1962)
- 28 Stoll, A.
Hoffmann, A. : Die Dihydroderivate der natürlichen linksdrehenden Mutterkornalkaloide.
Helv. chim. Acta 26: 2070 (1943)

- 29 Szent-György, A. : Über den Einfluß von Substanzen
der Flavongruppe auf die Permea-
bilität der Kapillaren
Vit. P. - Dtsch. med. Wschr. 33:
1325 (1936)
- 30 Tiso, B.
Herrlein, A. : Objektive Beurteilung von Arze-
neimittelwirkungen auf Venento-
nus und Venenkapazität mit Hilfe
der Venenverschlußrheographie.
Med. Welt 19: 335 (1968)

L e b e n s l a u f

Am 28. November 1945 wurde ich als Tochter des Zahnarztes Georg Stahl und seiner Ehefrau Josefine, geb. Pöbl in Eschenbach geboren.

Nach 4 Jahren Volksschule trat ich 1956 in die Oberrealschule in Eschenbach ein. Ab 1962 besuchte ich die Mädchenoberrealschule in Weiden. Dort legte ich 1965 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1965 begann ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen zunächst das Studium der Zahnheilkunde und wechselte im darauffolgenden Sommersemester das Studienfach. Nachdem ich neun Semester Chemie und Biologie studiert hatte, legte ich am Staatsinstitut für die Ausbildung von Realschullehrern in München die Fachliche Prüfung für das Lehramt an Realschulen mit Erfolg ab.

Noch während des naturwissenschaftlichen Studiums nahm ich das Studium der Zahnmedizin im Wintersemester 1969 wieder auf und legte im Oktober 1971 die zahnärztliche Vorprüfung ab. Am 23. Juli 1974 habe ich die zahnärztliche Prüfung bestanden.

Copie - Center 2000
852 ERLANGEN • Obere Karlstr. 30